

## BUONA PRATICA PER LA PATOLOGIA NEOPLASTICA DEL COLON RETTO

(tratto dalle linee guida 2013 AIOM)

- = **Informare** il paziente sulla patologia, le terapie, la qualità della vita → al termine sottoscrive il **consenso**
- = Appoggiarsi ad un **gruppo di lavoro multidisciplinare** (almeno 50 casi\anno)
- = **Prevedere** se serve un supporto psicologico

**Solo il 40% dei pz hai i sintomi tipici della malattia**, molti giungono all'attenzione del MMG dopo anni e le **false negatività e i tempi amministrativi per RSO e colonoscopia ritardano ulteriormente la diagnosi.**

Età media per CCR: 70 aa. (>50 aa incremento esponenziale)

Mediana tra esordio dei sintomi del k colon e terapia chirurgica:

- Colon sinistro 4 mesi
- Colon destro 7 mesi

**Il tempo tra diagnosi e trattamento non dovrebbe superare le 4 settimane**

### Alcuni FDR:

1. **MICI**
2. Terapia radiante per neoplasia prostatica
3. **familiarità**
4. Neoplasie endometriali prima dei 60 anni
5. Sigmoidoureterostomie
6. Acromegalia
7. Abitudini scorrette: Dieta ricca di grassi, proteine animali, povera di fibre e vitamine, fumo,...

**LO SCREENING: CONSIGLIABILE NELLA POPOLAZIONE GENERALE DOPO I 50 ANNI**

Sanguinamento rettale >= 50 anni: attribuirlo (fino ad esclusione documentata) a neoplasia colon-retto.

Sintomi attribuibili a neoplasia colon-rettale (alvo alterato, tracce ematiche, dolori addominali, masse, dimagrimento, anemia sideropenica) in pazienti over 50: entro 4 settimane dalla manifestazione eseguire anamnesi (anche familiare), visita con esplorazione rettale.

Pazienti under 50 con medesima sintomatologia sopra descritta (anamnesi familiare negativa): procrastinare accertamenti invasivi per alcune settimane (vigile attesa) ed eventuale terapia empirica (flebotropici, mesalazina,...).

- Per lo screening l'RSO è poco specifico e a sua utilità si vede dopo almeno 2 test a distanza di 2 anni tra loro (come minimo)
- La sigmoidoscopia non vede il 40% delle lesioni (più alte)
- La colonoscopia è al top ma meno accettabile dal paziente

**Colon TC e marcatori fecali sono in fase di sperimentazione**

**MICI:** gestione del rischio neoplastico

- Pazienti con storia di 8-10 anni di pancolite e dopo 15 anni di colite sinistra → colonscopia ogni 2 anni
- Pazienti con >20 anni di storia → colonscopia ogni anno

**Familiarità:** esistono 4 livelli di rischio

**1) HNPCC (Lynch):** (*rischio di neoplasie anche a utero, stomaco, vie urinarie*)

- colonscopia ogni 24 mesi dai 22 ai 25 anni
- colonscopia annuale + visita ginecologica ogni anno dai 25 anni fino ai 75 anni
- Pap test + ecografia transvaginale ogni 2 anni dai 35 anni

**2) Parente I grado <55 aa con CCR o 2 parenti II grado (qualunque età)**

- Colonscopia ogni 5 aa dai 40 anni (o 10 aa prima del primo caso in famiglia)

**3) APC e poliposi:** retto-sigmoidoscopie:

- dai 10 anni per pazienti con FAP mutazione 1309
- dai 12 anni per le altre FAP
- solo colonscopiche dai 18 anni in poi (annuali) per pazienti con FAP di forma attenuata

a seguire colonscopiche annuali quando compaiono polipi → colectomia profilattica dopo i 20 anni

**I PARENTI DELLE APC, GENETICAMENTE NEGATIVI, DEVONO FARE COLONSCOPIE DAI 18 ANNI OGNI 2 ANNI, FINO AI 40 ANNI, E A SEGUIRE OGNI 5 ANNI**

**4) Parente I grado >60 aa o 2 parenti II grado con CCR:** rischio = alla popolazione generale

**Sorveglianza post-polipectomia: → TEST GENETICO AI PZ NOTI PER PATOLOGIE FAMILIARI O CON CLINICA EVIDENTE**

Il rischio di adenomi avanzati è tanto maggiore quanto maggiore è il numero di polipi asportati alla colonscopia ma c'è discordanza in letteratura tra tipo istologico dei polipi asportati alla colonscopia e rischio di neoplasia avanzata nel medesimo paziente.

**Esistono per questo 3 tipologie di paziente:**

- **Basso rischio** → max 2 adenomi di diametro  $\leq$  1 cm tubulari, displasia di basso grado  
COLONSCOPIA OGNI 5 ANNI
- **Intemedio** → rischio 3-10 adenomi\1 polipo di diametro  $>$  1 cm (displasia alto grado)\ polipo serrato diametro  $>$  1 cm  
COLONSCOPIA OGNI 3 ANNI
- **Alto rischio** →  $>$ 10 adenomi\poliposi serrata  
COLONSCOPIA OGNI ANNO + TEST GENETICO

LA RIMOZIONE DI VOLUMINOSI ADENOMI SESSILI RICHIEDE UN CONTROLLO A 3 MESI PER VERIFICA DELLA TOTALE ESCISSIONE

**COLONSCOPIA** alcuni dati:

- Ottimale se visualizza il 90% del colon (sensibilità 97%, specificità 98%)
- <0,2% di perforazioni
- <0,3% di emorragia maggiore
- <0,01% mortalità

*Fare questa procedura prima che la stenosi neoplastica renda impossibile l'avanzamento dello strumento!!!*



**Tornati dalla colonoscopia.... Un possibile referto dell'anatomopatologo sulla biopsia eseguita:**

**ADENOMA CANCERIZZATO:** infiltrazione neoplastica di mucosa e sottomucosa, ma non della tonaca muscolare propria  
Informazione sul prelievo endoscopico:

- invasione linfo-vascolare
- rischio metastatico: da basso (8-18%), a alto (20-40%)
- grading: (G 1,2 vs G 3,4)
- margine di resezione (libero, distante 1 mm, cellule carcinomatose sul tessuto diatermocoagulato)
- Budding tumorale (Budding= infiltrazione di cellule e gruppi di cellule che si distaccano da strutture ghiandolari e dissociano lo stroma)

La presenza **anche di uno solo di questi parametri** pone un elevato rischio metastatico e neessita di trattamento chirurgico → se possibile resezione segmentaria dell'area tatuata con china per via laparoscopica.

In caso contrario la escissione endoscopica può considerarsi terapeutica.

**ALTERNATIVE ALLA COLONSCOPIA:** (senza la possibilità di biospia o di escissione anche curativa)

- COLON-TC
- SIGMOIDOSCOPIA CON DOPPIO CONTRASTO

**Nel Ca del colon:**

- l'istologico può non essere disponibile prima dell'intervento per casi inequivocabili
- l'uso della TC per stadiare T e N non è necessario perché non modifica l'approccio chirurgico

LE MTS VANNO RICERCATE PREOPERATORIAMENTE CON:

- **eco addome (studio del fegato) o meglio una TC addome (per k colon);** -----TC addome (per k retto)
- **Rx torace o meglio una TC torace (per k colon);** -----TC torace (per k retto)
- **PET e scinti ossea se paziente con MTS al fegato o polmone potenzialmente resecabili-- (k colon e k retto)**
- la TC encefalo non si richiede di routine

**Altre procedure preoperatorie:**

- **Utile il dosaggio di CEA e del Ca19-9 al momento della diagnosi**
- Profilassi TVP (preferire eparina a BPM per il < rischio di sanguinamento) **va continuata per 30 gg**
- Profilassi ATB necessaria (**possibile prolungarla per 24-48 ore in base alla contaminazione dell'intervento**)

Non ci sono evidenze conclusive per la preparazione con catartici nelle neoplasie del colon retto.

I protocolli fast track sono stati validati da ricerche recenti (Cochrane).

Chirurgicamente il colon e il terzo superiore del retto non sono molto diversi, il retto medio-basso invece necessita di un trattamento speciale per le particolari difficoltà tecniche.

### **6.2.3 Neoplasie del colon**

L'intervento per i tumori colici può consistere in:

- emicolectomia destra con legatura delle arterie ileocolica, colica destra e del ramo destro della colica media: può essere allargata o meno al trasverso, con legatura dei vasi colici medi.
- resezione del colon trasverso, con legatura del ramo superiore della colica destra e della colica media; in alternativa c'è un crescente consenso (anche in assenza di trials clinici randomizzati) ad eseguire non una resezione segmentaria ma un'emicolectomia destra estesa.
- emicolectomia sinistra, con legatura all'origine dell'arteria mesenterica inferiore ed anastomosi colorettale intraperitoneale.
- resezione di sigma con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine oppure oltre l'emergenza della colica sinistra ed anastomosi colorettale appena al disotto della riflessione peritoneale.
- resezione colica segmentaria a scopo palliativo, in caso di neoplasia colorettale con metastasi a distanza non resecabili ovvero a scopo curativo per adenomi cancerizzati ad indicazione chirurgica.

#### **Trattamento chirurgico per i carcinomi del retto extraperitoneale.**

Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **resezione anteriore:** il retto viene asportato fino al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale usando generalmente una suturatrice meccanica.
- **resezione del retto con colo-ano anastomosi:** il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-anale, manuale. Per entrambi gli interventi precedenti la ricostruzione della continuità digestiva può essere diretta oppure prevedere il confezionamento di una neoampolla a J (detta anche J-pouch) utilizzando il colon prossimale. La costruzione di una neoampolla, si correla con un beneficio funzionale nei soli primi 12-18 mesi postoperatori.
- **resezione di retto per via addomino-perineale (intervento di Miles):** in questo intervento vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto, canale anale ed ano, con colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico.
- **escissione locale.**

L'80% degli adenocarcinomi del colon sono resecabili radicalmente alla diagnosi. La recidiva raramente è locale. Il 35% sviluppa una recidiva che nell'80% dei casi avviene entro i primi 2-5 anni dall'intervento. Dopo 8 anni il rischio recidiva è 0,5%. Le sedi frequenti di MTS sono: fegato, linfonodi addominali, peritoneo, polmone.

### ... la parola all'anatomopatologo

#### MARGINI CHIRURGICI:

accettati unanimemente i 2 cm di tessuto libero da malattia distanti dal tumore resecato.

Nei radiotrattati con remissione totale o quasi della malattia visibile è possibile spingersi fino a margini liberi di 1 cm.

*Nei pazienti radio-chemiotrattati del terzo inferiore del retto con remissione clinica totale si può accettare un margine libero non inferiore a 0,5 cm.*

#### LINFADENECTOMIA:

- pacchetto linfonodale all'origine dei vasi ileocolici e della colica media a destra, a seconda della sede del tumore
- pacchetto linfonodale all'origine dell'arteria mesenterica inferiore nel colon sinistro

#### PEDUNCOLO VASCOLARE:

La legatura all'origine dell'arteria colica destra e colica media non determina deficit vascolari.

Nella chirurgia del colon sinistro e del sigma-retto l'interruzione dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può ischemizzare il tratto di colon discendente a monte della resezione nei pazienti anziani o senza un adeguato compenso dell'arcata di Riolano (perchè si interrompe a livello della flessura splenica).

E' CONSIGLIABILE MANTENERE UN PEDUNCOLO VASCOLARE SE QUESTO NON E' SOGGETTO A TRAZIONE ECCESSIVA.

#### LA PERFORAZIONE INVOLONTARIA DELLA NEOPLASIA E' AD OGGI CONSIDERATA CRITERIO DI NON RADICALITA' CHIRURGICA

**Chirurgia del colon laparoscopica:** l'outcome oncologico deve essere sovrapponibile alla chirurgia open.

Per il tumore del retto invece mancano i dati, ma in centri ad alto volume è già praticata da chirurghi con notevole esperienza laparoscopica.

Su evidenza di malattia residua o di MTS in sala op deve essere eseguita una biopsia.

#### CLASSIFICAZIONE TNM 2009:

CLASSE	DESCRIZIONE
<b>TX</b>	Tumore primitivo non definibile
<b>T0</b>	Tumore primitivo non evidenziabile
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
<b>T1</b>	Tumore che invade la sottomucosa
<b>T2</b>	Tumore che invade la muscolare propria
<b>T3</b>	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
<b>T4</b>	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
<b>T4a</b>	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
<b>T4b</b>	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

<b>NX</b>	Linfonodi regionali non valutabili
<b>N0</b>	Nessuna metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
<b>N1a</b>	Metastasi in 1 linfonodo
<b>N1b</b>	Metastasi in 2-3 linfonodi
<b>N1c</b>	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
<b>N2</b>	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
<b>N2a</b>	Metastasi in 4-6 linfonodi
<b>N2b</b>	Metastasi in 7 o più linfonodi
<b>MX</b>	Metastasi a distanza non accertabili
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Metastasi a distanza
<b>M1a</b>	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
<b>M1b</b>	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

STADIO	DESCRIZIONE
<b>Stadio 0</b>	Tis N0M0
<b>Stadio I</b>	T1N0M0
	T2N0M0
<b>Stadio IIa</b>	T3N0M0
<b>Stadio IIb</b>	T4aN0M0
<b>Stadio IIc</b>	T4bN0M0
<b>Stadio IIIa</b>	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
<b>Stadio IIIb</b>	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
<b>Stadio IIIc</b>	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
<b>Stadio IVa</b>	Ogni T, ogni N, M1a
<b>Stadio IVb</b>	Ogni T, ogni N, M1b

#### Definizione del TRG (Tumor Regression Grade)

Esistono diverse classificazioni, alcune delle quali tra loro speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce.

##### Grado (sec. Mandard)

- 1 non cellule tumorali residue
- 2 occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- 3 marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 non regressione tumorale

##### Grado (sec. Dworack)

- TRG 0: assenza di regressione  
 TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa  
 TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua  
 TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale  
 TRG 4: Regressione completa (assenza di cellule tumorali, solo massa fibrotica)

#### Sopravvivenza per stadio a 5 AA:

- I ----- 90%
- II----- 70-80%
- III----- 40-65%
- IV----- <10%

La chemioterapia dovrebbe essere iniziata **da 6 a 8 settimane dopo l'intervento chirurgico**, tempi più lunghi ne riducono la potenziale efficacia.

#### Grado di raccomandazione SIGN

	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

<b>1 -&gt;</b>	<b>Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT</b>
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
<b>2 -&gt;</b>	<b>Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.</b>
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
<b>3 -&gt;</b>	<b>Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.</b>
<b>4 -&gt;</b>	<b>Expert opinion.</b>

\*\* SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

#### Raccomandazione clinica

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II senza fattori di rischio con **instabilità microsatellitare** può essere ragionevole eseguire **esclusivo follow-up**, data la miglior prognosi di questo sottogruppo e la possibile resistenza alla terapia con sole fluoropirimidine.

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II senza fattori di rischio con **stabilità microsatellitare** può essere valutata una **chemioterapia adiuvante** con fluoropirimidine.



L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.



L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa.



AI pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino).



Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.



I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX4 (infusionale), lo schema XELOX(capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo.

La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I 90%, Stadio II 70-80%, Stadio III 40-65% di sopravvivenza a 5 anni. Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenza la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati.

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. A otto anni di distanza dalla diagnosi le recidive avvengono in meno dello 0.5% dei casi. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

Le caratteristiche genetiche del CCR: **esistono 3 diversi pathway**

- **Instabilità cromosomica CIN:** la > parte dei CCR (aneu\poliploidia, inattivazione\iperespressione di geni)
- **Instabilità dei microsatelliti:** (15% dei casi sporadici e 95% dei casi di HNPCC)
- **Metilazione aberrante del DNA:** (di sequenze promoter con conseguente iperespressione di alcuni geni)
- **mutazione geni della linea germinale:** HNPCC 5% dei CCR (Instabilità dei microsatelliti tipo mismatch repair)
- **mutazione del gene APC:** 1% dei CCR (poliposi adenomatosa familiare)

La mutazione **KRAS** è presente nel 40% dei CCR e aiuta (in base al tipo di sequenza specifica mutata) a determinare resistenze o sensibilità alle terapie,

La mutazione **BRAF** (10% dei CCR) è associata a prognosi sfavorevole.

*In base ai codoni mutati i tumori possono essere resistenti alle terapie monoclonali*

## IL TUMORE DEL RETTO

### Nel Ca del retto:

valutare la distanza dal margine anale estero, dalle strutture sfinteriali, l'estensione (longitudinale-circoferenziale), la fissità con le strutture vicine.

- l'approccio al Ca del retto intraperitoneale non si discosta da quello del resto del colon
- **l'istologico preoperatorio è OBBLIGATORIO**



**Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).**

- è necessario misurare la **distanza** dalla riflessione peritoneale del tumore → solo la RMN e l'endoscopio rigido la identifica bene
- se tumore del **terzo medio e inferiore**: valutare la diffusione transparietale (mesoretto) e la sua fissità con:  
**eco-transrettale e\o TC spirale pelvica** (se lesioni di stadio iniziale T1-2)  
**RMN** per studio del mesoretto + **eco-endoscopia**: studio del T e N (lesioni avanzate T3-4)

### LE MTS VANNO RICERCATE PREOPERATORIAMENTE CON:

- **eco addome** (studio del fegato) o meglio una **TC addome** (per k colon); ----- **TC addome (per k retto)**
- **Rx torace** o meglio una **TC torace** (per k colon); ----- **TC torace (per k retto)**
- **PET e scinti ossea** se paziente con MTS al fegato o polmone potenzialmente resecabili-- (k colon e **k retto**)
- la TC encefalo non si richiede di routine

**Radio-chemioterapia neoadiuvante:** risposte completamente il 20 % dei pazienti (con outcomes notevolmente migliori di quelli a risposta nulla\parziale).

### Chirurgia radicale

#### **TOTAL MESORECTAL EXCISION (TME):**

- Nel retto alto è possibile procedere a TME solo dei primi 5 cm di mesoretto a valle della neoplasia.
- metodica di elezione per le neoplasie del retto medio e basso (retto extraperitoneale): asportazione del mesoretto fino al piano degli elevatori (lungo le fascie di Denonviller anteriormente e del Waldeyer posteriormente → fascia presacrale del retto o fascia propria del retto).

**Adottare una nerve sparing tecnique → (rischio di vescica neurogena, ejaculazione retrograda e impotenza).**  
Nei pazienti neoadiuvantati sottoposti a TME una stomia di protezione è fortemente raccomandata.

una resezione non EN BLOC di una neoplasia che infiltra organi vicini è associata ad un tasso di recidiva locale maggiore ed a una prognosi peggiore a 5 anni.

**La perforazione della neoplasia (rischio dal 7 al 25 %) è associata ad una maggiore probabilità di recidiva locale e a una prognosi peggiore a 5 anni.**

## Chirurgia palliativa

La escissione locale è indicata solo laddove sussista un rischio operatorio dovuto alle condizioni cliniche generali.

Tuttavia....



In elezione l'escissione locale va ritenuta un trattamento adeguato qualora ricorrano queste condizioni:

- a. le dimensioni del tumore non superano 3 cm
- b. il grading istologico è 1-2
- c. carcinoma in situ o con infiltrazione confinata agli strati iniziali della sottomucosa (T1 sm1 e sm2)
- d. non vi è invasione linfatica o vascolare
- e. l'escissione è ritenuta completa sia dal chirurgo che dall'anatomopatologo
- f. l'asportazione è stata eseguita fino al grasso perirettale
- g. la distanza del tumore rispetto al margine anale consente una escissione transanale tecnicamente fattibile
- h. il margine di escissione chirurgico è circonferenzialmente negativo.

*È possibile fare escissione locale transanale e la successiva wait and see policy in questi casi (viste le complicatezze legate alla chirurgia radicale del retto) (OPZIONE AD OGGI Sperimentale)*

## ...LA PAROLA ALL'ANATOMOPATOLOGO

La recidiva locale è più frequente rispetto alla neoplasia del colon

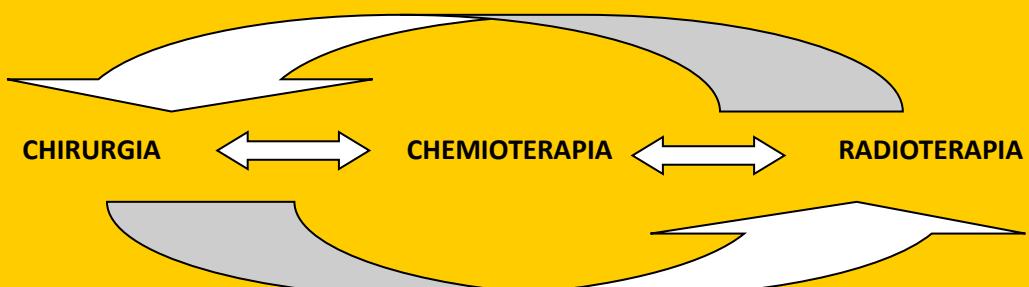
Nei pazienti radio-chemiotrattati del terzo inferiore del retto con remissione clinica totale si può accettare un margine libero non inferiore a 0,5 cm.

Se il margine di resezione circonferenziale è < 1 mm e cmq la fascia propria del retto non è integra la resezione non può dirsi radicale.

- **T1:** rischio MTS linfonodali 2%
- **T1 sm3:** rischio paragonabile al T2 (trattamento analogo)

## Il piano terapeutico in base alla tipologia del tumore:

???



1) carcinomi **stadio I: Sola chirurgia**

L'uso della terapia adiuvante nello stadio I *non trova sostegno in letteratura*

la Rx terapia riduce il rischio di recidiva locale ma non apporta concreto aumento della sopravvivenza (dose totale 45-50 Gray frazionato a 1,8-2 Gray\die).

2) Carcinomi **stadio II e III: radio-chemioterapia (neo\adiuvante) + chirurgia**

radioterapia+5-FU via PORT (neoadiuvante\adiuvante) (o in alternativa la capecitabina via CVP) e acido folinico aumentano la sopravvivenza globale.

3) Carcinomi **stadio III e IV: radio-chemioterapia neoadiuvante + chirurgia**

visto l'alto rischio di recidiva locale è indicata la terapia neoadiuvante.

**Se non è presa la fascia mesorettale** (distanza > 1 mm) non c'è differenza terapeutica tra:

- regime ipofrazionato (5 Gray x 5 gg) senza chemioterapia
- regime standard radioterapico (>30 Gray) con eventuale chemioterapia.



**L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I.**



**Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).**



**I pazienti in stadio II, - III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante.**



**Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere 2 mesi con 5-fluorouracile, preferibilmente infusionale, e acido folinico (4 cicli De Gramont) eventualmente associati ad oxaliplatino nei pazienti ad alto rischio, seguito da radioterapia contemporanea a 5-fluorouracile, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la sua durata.**

**Il trattamento va completato con ulteriori cicli della stessa terapia con 5-fluorouracile e acido folinico +/- oxaliplatino (per una durata complessiva del trattamento di 6 mesi).**



**Il fluorouracile può essere sostituito dalla capecitabina.**

**Tra il trattamento chemio-radiante neoadiuvante e la chirurgia non deve intercorrere meno di 6 e più di 8-10 settimane.**

Non esistono ancora dati certi sul reale beneficio della chemioterapia postoperatoria in pazienti già operati e prima trattati con radio-chemioterapia neoadiuvante. Tale scelta deve attraversare una condivisione multidisciplinare.

Il confezionamento di una stomia temporanea prima di iniziare un trattamento neoadiuvante trova indicazione nei casi occlusivi\subocclusivi.



**La radioterapia pre-operatoria +/- chemioterapia concomitante è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2).**



**LA RT short-course può essere impiegata qualora sussistano motivi clinici per accorciare la durata del trattamento, limitatamente ai tumori del retto medio e con minima infiltrazione del grasso perirettale (fascia mesorettale e preservazione sfinteriale non a rischio).**



**L'associazione tra polichemioterapia e radioterapia deve, al momento attuale, essere effettuata solo nell'ambito di studi sperimentali e di norma non deve essere impiegata nella pratica clinica.**



**Il programma di trattamento integrato per il carcinoma del retto localmente avanzato dovrebbe comprendere una componente chemioterapica per una durata complessiva di 6 mesi. Nei pazienti che ricevono chemioradioterapia preoperatoria sono quindi generalmente considerati adeguati 4 mesi di trattamento.**



**Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere.**

## IL FOLLOW UP



**ESAME CLINICO:** esame clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).



**CEA:** ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.



**COLONSCOPIA:** nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento.



**COLONSCOPIA:** nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzi "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.



Nei pazienti con HNPCC operati per carcinoma del colon vale quanto riportato al paragrafo 2.4.



**SIGMOIDOSCOPIA:** nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.



**TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto:** ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici.



Dopo il III anno può essere consigliabile un'ecografia dell'addome e un' Rx del torace da eseguire una volta l'anno fino al V anno. Eventuali approfondimenti diagnostici da valutare secondo giudizio clinico.



Nei pazienti sottoposti a metastasectomia **TAC TORACE ADDOME con contrasto** ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.



**TAC o RMN PELVICA:** ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.



**Rx TORACE:** non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.

La FDG-PET in caso di sospetto recidiva nonostante l'imaging negativa, o il positivizzarsi dei markers (CA19.9, CEA)

## Chemioterapia:

**FOLFOX:** 5-FU (o Capecitabina), acido folinico, oxaliplatino

**FOLFOXIRI:** 5-FU (o Capecitabina), acido folinico, oxaliplatino, irinotecan

L'uso dei farmaci "target oriented", anti-EGFR (cetuximab-panitumumab) e anti-VEGF (bevacizumab), ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia (**Livello di evidenza 1++**).

Negli anziani il trattamento adiuvante dovrebbe essere riservato ai pazienti in buone condizioni generali con più elevato rischio di recidiva e può comprendere l'oxaliplatino, mentre la monoterapia con una fluoropirimidina può essere un'opzione da considerare con attenzione, nei soggetti "borderline" ma con alto rischio di ripresa. In entrambi è prudenzialmente opportuno adottare fattori di crescita leucocitari e/o eritrocitari..



**E' fortemente consigliabile eseguire la Valutazione Geriatrica Multidimensionale nel paziente anziano.**



**Per la chemioterapia adiuvante valgono le stesse raccomandazioni del paziente non anziano, ma con particolare attenzione all'impiego dell' oxaliplatino.**



**I regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluoruracile-irinotecan possono essere messi in atto nel paziente anziano ultrasettantenne**



**L'aggiunta del Bevacizumab negli stadi avanzati deve essere valutata con particolare attenzione per la potenziale maggiore incidenza di eventi avversi di tipo trombo-embolico.**

## PAZIENTE CON MALATTIA METASTATICA

Nei pazienti con malattia metastatica non resecabile e tumore primitivo in sede è importante definire se il tumore primitivo sia sintomatico o meno. Se sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico (resezione del primitivo, e/o stomia decompressiva, stent endoscopico) palliativo a cui segue la chemioterapia.[191]

### Pazienti con CCR e metastasi epatiche:

chemioterapia adiuvante → può dare un downstaging della MTS epatica → chirurgia.

- resezione chirurgica (sopravvivenza a 5 AA del 24-58%)

la chemioterapia preoperatoria va sospesa non appena la malattia diventa resecabile chirurgicamente!!! Proseguire significa correre dei rischi (effetti collaterali e chirurgici).

**La completa remissione strumentale della malattia non significa la guarigione dalla malattia e non consente al chirurgo di essere sicuro nella resezione.**

**LA RESEZIONE RO DELLA MTS EPATICA RAPPRESENTA AD OGGI L'UNICA POTENZIALE GUARIGIONE COMPLETA**

- Il numero di metastasi epatiche non è un fattore prognostico sfavorevole in mani di chirurghi esperti.
- L'uso della ecografia intraoperatoria è fortemente consigliato.
- Il margine libero della metastasectomia epatica è sufficiente sia anche solo millimetrico
- La laparoscopia solo nei centri con personale esperto

In caso di epatectomie maggiori è caldeggiata una ipertrofia compensatoria del fegato residuo, ottenibile con embolizzazione portale o altre tecniche, al fine di garantire un'adeguata funzione epatica postoperatoria. La resezione epatica R1 può rappresentare una strategia accettabile se in grado di produrre un significativo beneficio al paziente.



**La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.**



**Nei pazienti con tumore del retto sintomatico e malattia metastatica sincrona può essere considerata l'associazione di polichemioterapia e radioterapia.**



**Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistematica.**  
**La resezione chirurgica di metastasi del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati.**



**La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi.**



**Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.**



**La resezione chirurgica di metastasi del fegato deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.**



**Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.**



**Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.**



**In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento perioperatorio.**

#### LA CHIRURGIA NELLA MALATTIA NEOPLASTICA AVANZATA

- 1) Malattia primitiva avanzata e MTS non resecabile: **chirurgia** sulla lesione primitiva se SINTOMATICA
  - Endoscopico (stent),
  - resezione palliativa,
  - stomia decompressiva.

#### .....ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA!!!!

La recidiva pelvica se unica ripresa di malattia può trovare indicazione chirurgica con intento curativo R0

Le **MTS a polmone e fegato** vanno prima discusse con il team multidisciplinare .....e cmq:

- pazienti con malattia limitata e resecabile → intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria. Qualora si opti per terapia perioperatoria l'unico schema validato è FOLFOX o XELOX. [192, 193]
- pazienti con malattia limitata al fegato e/o al polmone ma non resecabile uso di terapie ad alta percentuale di risposta per “convertire” la malattia a resecabile (concetto di “conversion therapy”),

Nel secondo caso sopra riportato (conversion therapy) sembra utile al fine di rendere resecabile la MTS epatica la triplice terapia farmacologica o l'uso di doppiette + 1 farmaco biologico (conversione fino al 50 % delle MTS).

La resezione R1 delle MTS epatiche è giustificata nei casi in cui si prevede un beneficio clinico\soggettivo per il paziente.

#### Terapie locoregionali:

radioablazione\termoablazione delle MTS epatiche (percutanea\laparoscopica)

SIRT: radioablazione arteriosa epatica con microsfere di Itritio 90

TALE PROCEDURA NON PUO' ESSERE SOSTITUTIVA DELLA CHIRURGICA E DELLA CHEMIOTERAPIA

#### Radioterapia:

- utile nelle MTS ossee (<% di fratture e compressioni midollari, < dolore)
- radio+chemioterapia sono abbinate nelle recidive locali (possibile anche una re-irradiazione locale con iperfrazionamento della dose) e negli stadi T4 non resecabili (intenti citoriduttivo o palliativo)

#### Carcinosi peritoneale: scarsa prognosi

- forma limitata (basso PCI: peritoneal cancer index): →CHIRURGIA CITORIDUTTIVA E HIPEC (chemio-ipertermia)

## I CONSIGLI PER UNA GESTIONE DEL PERIODO A LUNGO TERMINE

Nello specifico per le neoplasie del colon-retto le sequele tardive che meritano la maggiore attenzione sono rappresentate dalla diarrea cronica, dall'incontinenza, dalla tossicità neurologica periferica, dalle seconde neoplasie intestinali e dalle disfunzioni sessuali.

NON COMMETTERE L'ERRORE DI TRASCURARE GLI ALTRI PROGRAMMI DI SCREENING NEI PAZIENTI OPERATI DI CCR (AD ESEMPIO LO SCREENING PER CA. MAMMARIO).

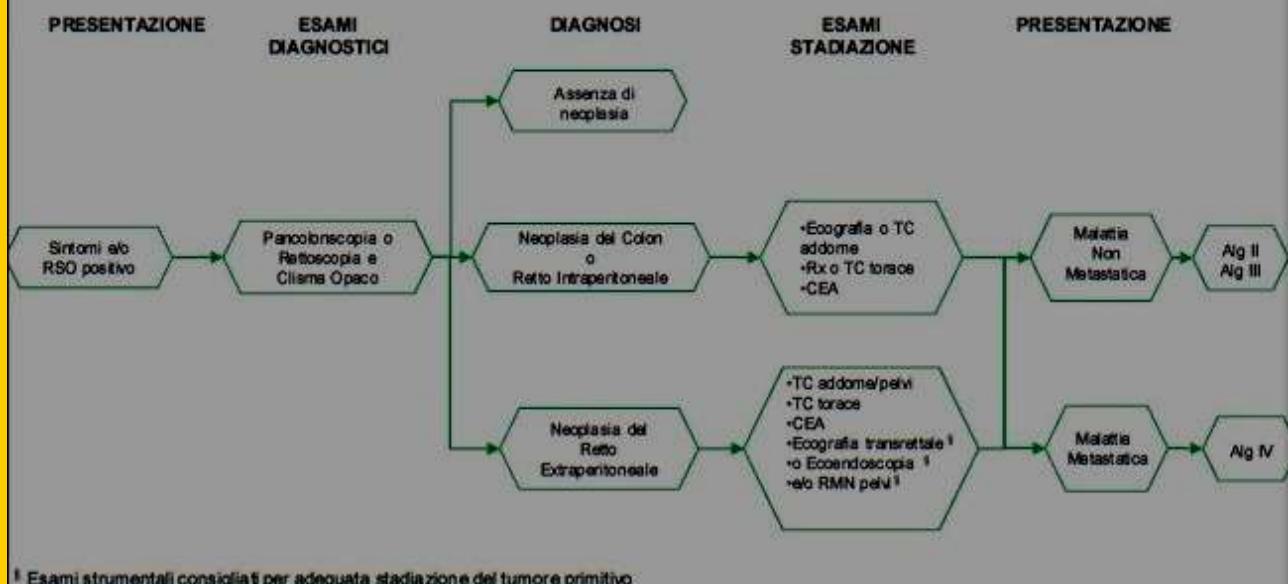
RICHIEDERE INOLTRE:

- dieta
- controllo per BMI
- abolizione del fumo

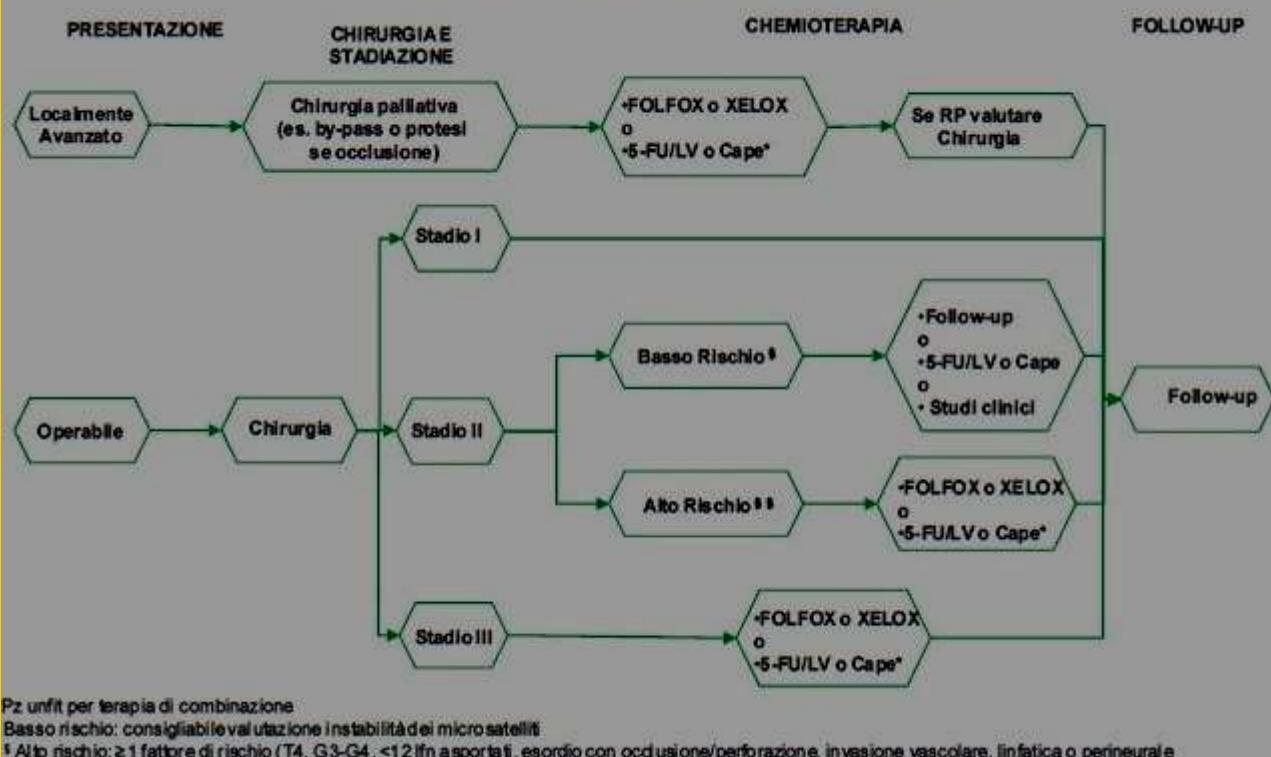
In conclusione i *survivorship care plans* che in italiano potremmo meglio definire come “programmi di sorveglianza individualizzati”, devono rappresentare un documento personalizzato dove, sulla base delle specifiche caratteristiche della neoplasia e delle cure ricevute, lo specialista oncologo sia in grado di definire e trasmettere al medico di Medicina Generale un programma di sorveglianza complessivo che comprenda dettagliate informazioni non solo sul rischio di ricaduta ma anche in merito alla prevenzione, identificazione e gestione delle possibili sequele tardive legate alla malattia e al suo trattamento.

## ALGORITMI CONCLUSIVI

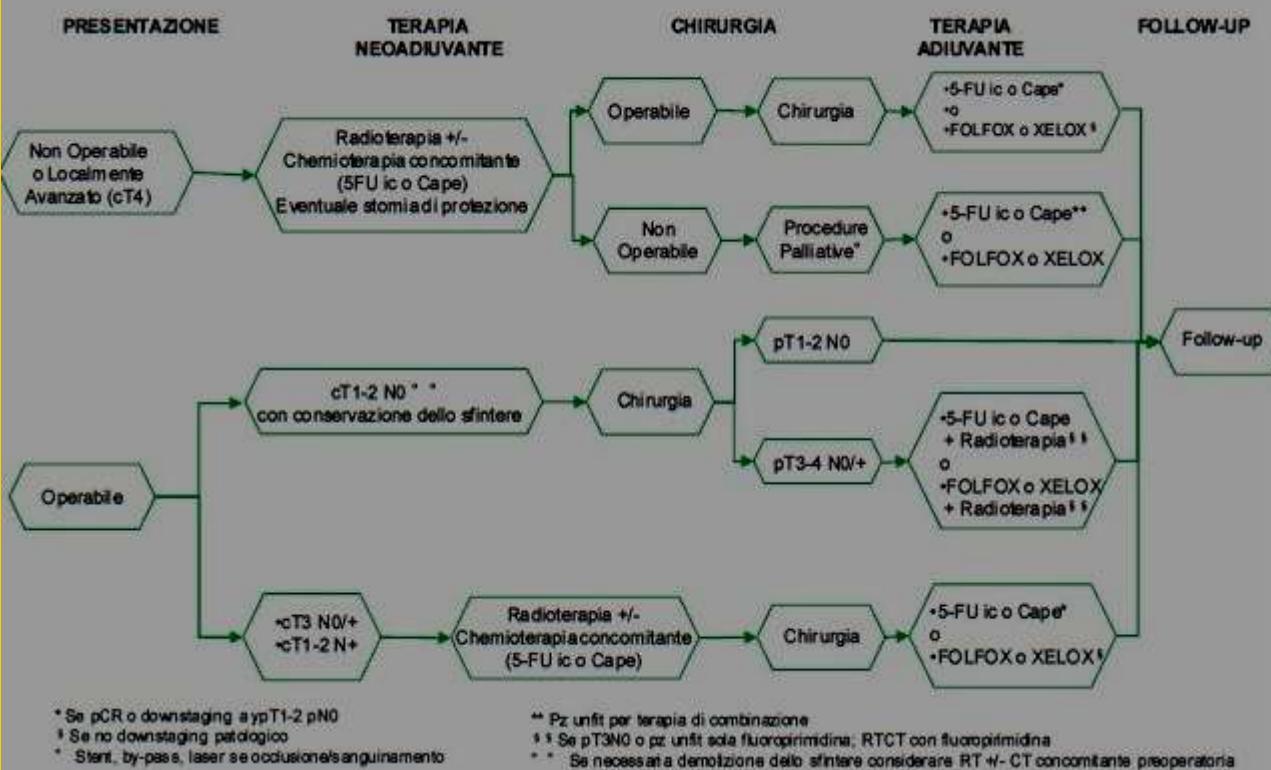
### Algoritmo I: Diagnosi e Stadiazione



## Algoritmo II: Colon Malattia non Metastatica



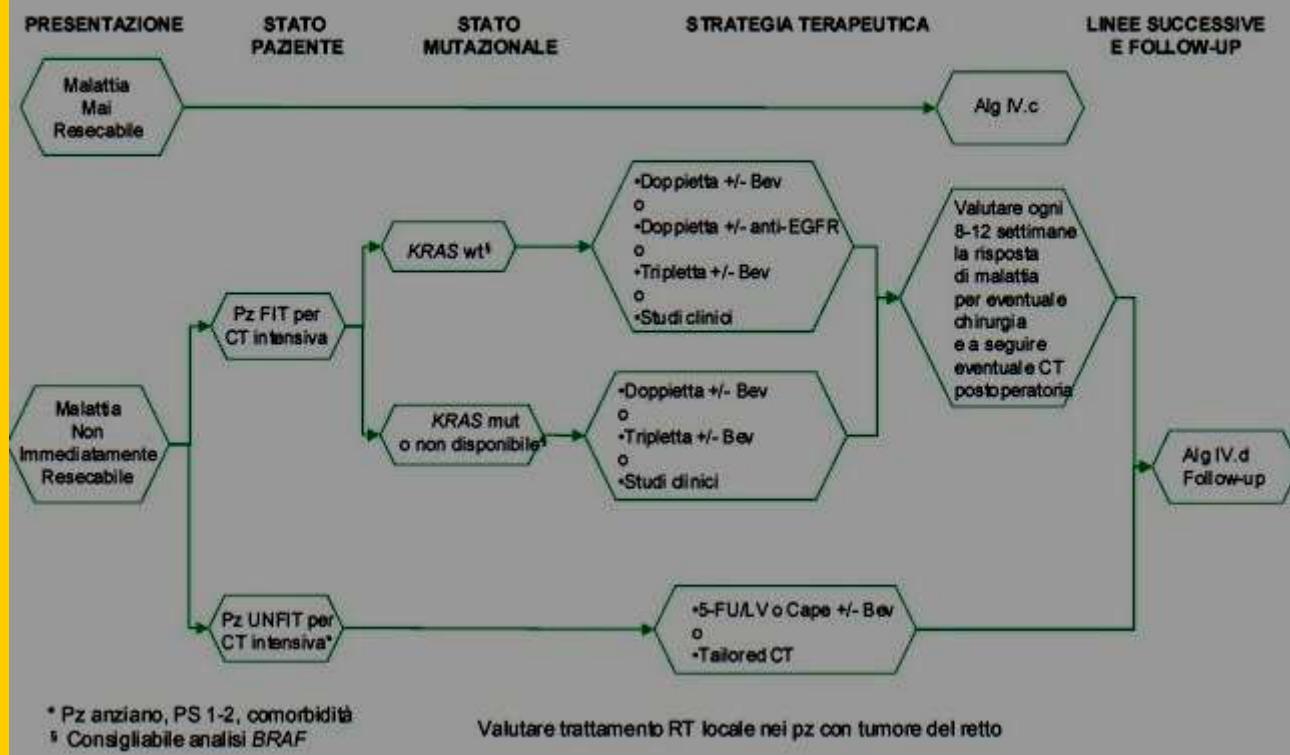
## Algoritmo III: Retto Malattia Non Metastatica



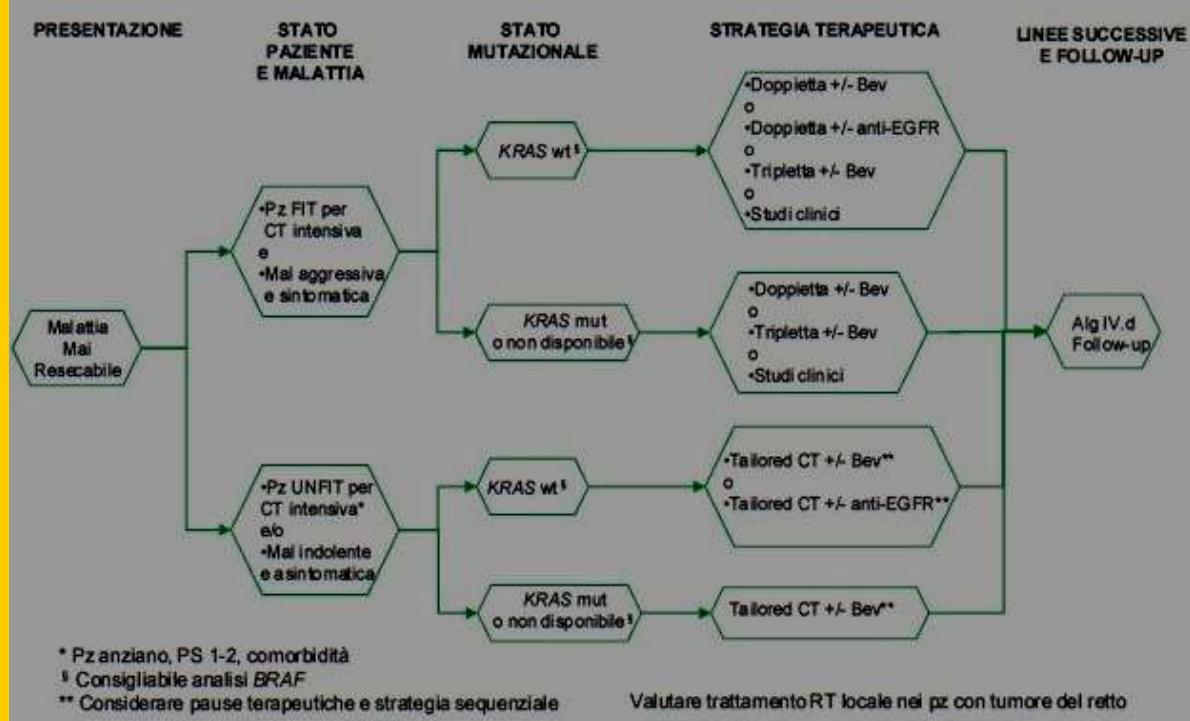
### Algoritmo IV.a: Malattia Metastatica Resecabile



### Algoritmo IV.b: Malattia Metastatica Non Resecabile



### Algoritmo IV.c: Malattia Metastatica Non Resecabile



### Algoritmo IV.d: Malattia Metastatica Linee Successive

